

Новые возможности комплексного лечения и профилактики острых респираторных заболеваний у детей



А.Е. Абатуров

Несмотря на значительные успехи в лечении заболеваний респираторного тракта, инфекции дыхательных путей у детей остаются значимой проблемой, так как часто приводят к развитию инфекционных осложнений, обострению хронических заболеваний, снижению иммунорезистентности организма ребенка. В связи с этим особый интерес представляет профилактика респираторных инфекций у детей, в особенности у часто и длительно болеющих. Этой теме посвятил свой доклад в рамках XVII научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», хорошо известной всем украинским педиатрам как «Сидельниковские чтения» (23-24 сентября 2015 года, г. Днепропетровск), заведующий кафедрой педиатрии № 1 и медицинской генетики Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров.

Слизистая оболочка респираторного тракта также имеет местные механизмы неспецифической защиты (лизоцим, мукоцилиарный клиренс, клетки моноцитарного ряда). Важная роль среди них отводится эндогенным антимикробным пептидам: лактоферрину, кальпротектину, α - и β -дефензинам.

Лактоферрин обнаруживается в эпителии, разных биологических жидкостях и секретах. Источником лактоферрина в норме и при воспалении являются полиморфноядерные нейтрофилы. Концентрация лактоферрина в сыворотке крови прямо коррелирует с общим количеством нейтрофилов, поэтому определение данного пептида может служить маркером активации нейтрофилов. Кальпротектин представляет собой комплекс кальций-зависимых белков. Кальпротектин высвобождается из нейтрофилов и макрофагов во время их активации или гибели в очаге воспаления. Лактоферрин и кальпротектин обладают самостоятельными антибактериальными,

противогрибковым и иммуномодулирующим действиями. Для α - и β -дефензинов помимо антибактериального и противогрибкового эффектов описано противовирусное действие (на примере усиления активности фактора CD8 в отношении ВИЧ). В то время как α -дефензины содержатся преимущественно в нейтрофилах и могут обнаруживаться практически в любых органах и тканях, β -дефензины синтезируются эпителиоцитами кишечной трубки. Экспрессия β -дефензинов в кишечнике индуцируется провоспалительными цитокинами и микроорганизмами. Этот факт показывает прямую связь кишечной микробиоты и иммунологической реактивности макроорганизма.

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что посредством медикаментозной модуляции микрофлоры кишечника можно достичь снижения уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями (R. Tojo, A. Suarez, M.G. Clemente et al., 2014). Многие исследования доказывают положительное влияние пробиотиков на снижение частоты респираторных инфекций у детей. Так, в Финляндии коллектив авторов (S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri, 2009) на фоне приема комбинированных пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus* 10¹⁰ КОЕ/г, *Bifidobacterium lactis* BB-1210¹⁰ КОЕ/г) наблюдал снижение риска развития острого среднего отита, уменьшение потребности в антибиотиках, снижение частоты рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей в возрасте от 0 до 2 лет, в сравнении с группой, принимающей плацебо. Схожее по дизайну исследование было проведено в США: как показали его результаты, на фоне приема комбинированного пробиотика (*Lactobacillus casei* DN-114001/CNCM I-1518 10⁸ КОЕ/г, *Streptococcus thermophilus* 10⁸ КОЕ/г, *Lactobacillus bulgaricus* 10⁸ КОЕ/г) наблюдалось снижение общей инфекционной заболеваемости (D. Merenstein, M. Murphy, A. Fokar et al., 2010). Метаанализ проведенных в разных странах (Хорватия, Финляндия, США, Германия) клинических наблюдений подтверждает, что терапия пробиотиками способствует сокращению продолжительности болезни, эпизодов острого респираторного заболевания, уменьшению количества пропущенных дней в школе и частоты назначения антибиотиков (S. King, G. Glanville, M.E. Sanders et al., 2014; Q. Hao, B.R. Dong, 2015).

Пробиотические бактерии, применяемые сегодня в медицине, имеют ряд положительных эффектов: участвуют в переваривании пищи, продуцируют биологически активные вещества, проявляют антагонизм по отношению к инфекционным агентам, препятствуют взаимодействию инфектов с рецепторами, оказывают противовоспалительное действие, продуцируют антимикробные пептиды.

Практически все пробиотики в той или иной степени способны индуцировать синтез β -дефензинов.

С учетом научных данных, полученных во время изучения глубинных механизмов воздействия пробиотиков на профилактику и течение острых респираторных инфекций, на базе нашей кафедры было проведено исследование влияния комбинированного симбиотика Флувир[®], который содержит жизнеспособные лакто- и бифидобактерии (*Lactobacillus plantarum* LP01 и LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04 и LR05 и *Bifidobacterium lactis* BS01), а также фруктоолигосахариды, на частоту респираторных инфекций у детей. В рамках ограниченного клинического постмаркетингового исследования нами было обследовано 47 детей в возрасте от 3 до 6 лет с частыми повторными острыми респираторными заболеваниями. Группу сравнения составили 30 детей с эпизодическими острыми респираторными инфекциями. Помимо общего клинического и лабораторного обследования мы провели иммунологические тесты: определение содержания в ротоглоточном секрете лактоферрина, α -дефензинов типов 1-3, секреторного иммуноглобулина А, определение в сыворотке крови α -дефензинов типов 1-3, а также содержания кальпротектина в кале.

Всем участникам основной группы назначали симбиотик Флувир[®] для детей в форме саше дважды в сутки на протяжении 4 недель. 1 саше Флувир[®] для детей, который применяют у пациентов в возрасте до 12 лет, содержит в равных количествах (по 1,25 млрд жизнеспособных бактерий) *Lactobacillus plantarum* LP01, *Lactobacillus plantarum* LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04, *Lactobacillus rhamnosus* LR04, а также 2,5 млрд жизнеспособных бактерий *Bifidobacterium lactis* BS01. Симбиотик Флувир[®], предназначенный для применения у детей старше 12 лет, содержит эти же виды лактобактерий в двойном количестве (по 2,5 млрд) и *Bifidobacterium lactis* BS01 в количестве 5 млрд жизнеспособных бактерий. Кроме этого, в состав симбиотиков Флувир[®] и Флувир[®] для детей входят пребиотические компоненты: фруктоолигосахариды, картофельный мальтодекстрин, нерастворимая клетчатка.

По результатам исследования, общее количество дней заболевания сократилось с 27,6 \pm 3,4 до 12,5 \pm 1,4 за 6 мес каппаместического наблюдения. На фоне включения в схему приема симбиотика Флувир[®] для детей наблюдалось изменение профиля микрофлоры ротоглотки по результатам бактериологического исследования. Так, у эпизодически болеющих детей в микробном пейзаже ротоглотки преобладали *Streptococcus viridans* и *Lactobacillus*, в то время как у часто болеющих детей больше выявлялись *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*.

SCHONEN
SWITZERLAND

Fluvir[®]
Флувир[®]
Симбіотик

Містить пробіотичні штами з доведеною ефективністю при застудних захворюваннях*:

- Зміцнює імунітет
- Прискорює одужання
- Зменшує кількість випадків захворювань*

На правах реклами. Не є лікарським засобом. Є протипоказання. Дивись текст етикетування. Флувир для дітей. Висновок ДСЕС № 05.03.02-03/114338 від 21.10.2011. Флувир. Висновок ДСЕС № 05.03.02-03/102467 від 21.10.2011.
*Новий шанс профілактики зимових захворювань шляхом призначення симбіотиків, 2003-2007 гг. Fabrizio Pregliasco M.D., Giovanni Anselmi, Bac, Luigi Fonte M.D., Francesca Giussani M.D., Stefano Schieppati M.D., and Lidia Soletti M.D.

! После включения в схему приема симбиотика Флувир® для детей обсемененность *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* снизилась в два раза, а доля *Streptococcus viridans* и *Lactobacillus* значительно возросла.

Схожие положительные изменения были отмечены и в микробном пейзаже кишечника. При бактериологическом исследовании кала у часто болеющих детей была выявлена высокая обсемененность грибами рода *Candida*, энтерококками и стафилококками, *Klebsiella*. При этом доля лакто- и бифидобактерий была значительно снижена по сравнению с контрольной группой. После включения в схему приема симбиотика Флувир наблюдалось улучшение: прирост доли лакто- и бифидобактерий, значительное снижение обсемененности стафило- и энтерококками.

! Курс применения симбиотика Флувир® для детей оказал положительный эффект и на иммунологические маркеры: достоверно повысился уровень α-дефензинов, лактоферрина, секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете, а также уровень α-дефензинов в сыворотке крови.

При этом отмечалась положительная динамика показателей назоцитограммы, что свидетельствует об уменьшении явлений микровоспаления в слизистой оболочке носа. Вероятно, восстановление состояния слизистой оболочки по данным назоцитограммы связано с саногенным действием лактоферрина, способствующего элиминации кокковой флоры и уменьшению дегенерации эпителия.

! Эти изменения свидетельствуют об усилении неспецифического антимикробного иммунитета на фоне приема комбинированного симбиотика Флувир® для детей.

Вместе с тем содержание фекального калпротектина после применения снизилось. Мы полагаем, что это следствие носит вторичный характер и свидетельствует об ингибировании провоспалительного действия патогенной или условно патогенной флоры кишечника за счет подавления ее роста пробиотическими бактериями, входящими в состав симбиотика Флувир® для детей.

Таким образом, антимикробные пептиды играют важнейшую роль в предупреждении микробной инвазии и распространении инфекционных агентов в организме. Кишечная микрофлора не только проявляет антагонизм по отношению к патогенным микроорганизмам, но и способствует выработке в организме человека эндогенных антимикробных пептидов.

! Мировой опыт показывает, что применение пробиотиков и симбиотиков при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей позволяет достоверно снизить количество всех дней болезни в году и потребность в назначении антибиотиков.

Работа, проведенная на клинической базе нашей кафедры, позволяет сделать вывод о том, что применение симбиотика Флувир® для детей способствует снижению риска возникновения острой респираторной инфекции, уменьшению суммарного количества дней болезни. В основе профилактического действия симбиотика Флувир® для детей лежит активация механизмов продукции антимикробных пептидов и восстановление эубиотического состояния микрофлоры слизистой оболочки респираторного тракта.

Подготовила Мария Маковецкая



И.И. Князькова, д. мед. н., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Клиническая фармакология лекарственных средств у детей: вопросы безопасности медикаментозной терапии

Снижение детской смертности и лечение основных детских заболеваний являются глобальными приоритетами, выраженными в Целях развития тысячелетия ООН (цели 4 и 6) [1]. Предпосылки для достижения этих целей – расширение производства и повышение доступности основных лекарственных средств для детей.

Основными потребителями медицинских услуг в развивающихся странах являются дети, и структура заболеваемости детской популяции напрямую влияет на применение лекарственных средств [2]. В свою очередь, при самолечении, которое широко распространено в мире, возможно чрезмерное применение медикаментов без имеющихся на то показаний и врачебных назначений, спровоцированное масштабными рекламными кампаниями. Так, в Бразилии около 80 млн населения практикуют самолечение, а риск последнего коррелирует с уровнем образования и информации о препаратах, а также доступности лекарств в системе здравоохранения [3]. В бразильском популяционном исследовании [4] изучена распространенность применения лекарственных средств у детей и подростков в 20 муниципалитетах Жекитиньонья и Минас-Жерайс по данным опроса законных опекунов. Средний возраст пациентов, которым назначали лекарства и по рецепту врача, и при самолечении, составил 2-7 (38,9%) и 7-14 лет (43,9%). Установлено, что в педиатрической популяции 56,6% пациентов принимали лекарственные средства и 42,4% – нет. При этом лекарственные травы принимали 72,9% пациентов, получавших медикаментозное лечение, и 74,3% лиц, не употреблявших лекарственные средства. Причинами применения лекарств были кашель, насморк, грипп, заложенность носа или бронхоспазм (49,7%), лихорадка (5,4%), головная боль (5,4%), диарея, диспепсия, боль в животе (6,7%). При самолечении в 30,6% случаев препараты назначались матерями, в 69,42% – применялись по рецепту врача. При самолечении наиболее часто применяли парацетамол (30,2%), дипирон (аналгин, 20,8%) и лекарства от простуды (18,8%). Наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами являлись анальгетики/жаропонижающие, препараты, влияющие на бронхиальную проходимость, антибиотики, антигистаминные средства и витамины/антианемические препараты. Авторы пришли к выводу, что высокая распространенность применения лекарственных средств у детей указывает на необходимость разработки образовательных программ, направленных на осведомленность лиц, ухаживающих за больными на дому, о рациональном применении лекарственных средств.

По данным Национального центра медицинской статистики, в 2011-2012 гг. 7,5% американских детей в возрасте от 6 до 17 лет принимали лекарства в связи с эмоциональными и поведенческими трудностями [5]. Подчеркивается, что в период с 1988-1994 по 2007-2010 гг. зарегистрировано 5-кратное (до 4,2%) увеличение количества детей в возрасте до 18 лет,

принимающих психостимуляторы [6]. Там же сообщается, что 1,3% детей принимают антидепрессанты. По данным исследования National Ambulatory Medical Care Survey, за этот же период количество выписанных рецептов на антипсихотические препараты для детей возросло в 6 раз [7]. У детей в возрасте до 5 лет количество выписываемых рецептов на психотропные препараты составляло 1,5% в 2002-2005 гг. и снизилось до 1% в 2006-2009 гг. [8].

Сегодня сохраняется тенденция создания и внедрения в клиническую практику большого количества инновационных лекарственных средств, что наряду с нерациональным их применением, а также наличием на фармацевтическом рынке некачественной и фальсифицированной продукции приводит к значительному увеличению осложнений лекарственной терапии. При лечении детей и подростков в мире выделяют следующие проблемы:

- частое использование лекарственных средств off-label (не по инструкции, вне зарегистрированных показаний) и unlicensed (применение незарегистрированных препаратов, не разрешенных к применению у детей);
- высокая доступность продаваемых без рецепта традиционных лекарств и травяных сборов, доказательства эффективности которых, как правило, отсутствуют;
- широкое распространение поддельных и некачественных лекарств;
- злоупотребление подростками лекарственными средствами без медицинских показаний и наркотиками;
- рекомендации к применению у детей новых и инновационных лекарственных средств, данные о безопасности которых (соотношении польза/риск) при длительном наблюдении отсутствуют, например, при применении биологических агентов в качестве базисных болезнью-модифицирующих противоревматических препаратов, в частности этанерцепта.

Многообразие лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке требует от врача высокого профессионального статуса и образования, позволяющего гарантировать соблюдение интересов больного при проведении фармакотерапии. Неотъемлемой частью назначения лекарственных средств является выбор препаратов с учетом знаний их фармакокинетики, безопасности и результатов клинических исследований. Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что педиатрическая популяция является одной из наиболее уязвимых групп пациентов, поскольку для большинства препаратов не разработаны специальные лекарственные формы – в детском возрасте широко распространена практика назначения лекарств off-label, а также у детей



И.И. Князькова

затруднена диагностика неблагоприятных реакций на лекарства [9]. В то же время осложнения лекарственной терапии у детей протекают тяжелее, чем у взрослых. В связи с этим улучшение системы мониторинга безопасного применения лекарственных средств в педиатрической популяции, направленной на снижение осложнений медикаментозной терапии, является актуальной задачей современного здравоохранения.

Особенности лекарственной терапии

Детей младших возрастных групп часто исключают из клинических премаркетинговых исследований (если препарат не предназначен специально для этого возраста), что ограничивает информацию по дозированию в зависимости от возраста, эффективности и рискам [10]. Недостаточные масштабы проведения клинических испытаний педиатрических лекарственных средств приводят к практике назначения лекарств unlicensed и off-label (не по инструкции – с нарушением возрастных ограничений, показаний, дозы, частоты, пути введения или технологии приготовления). По данным обзора педиатрических клинических исследований [11], применение лекарственных средств off-label находится в пределах 18-65% случаев в больнице и 11-31% в первичном звене. Продemonстрировано, что наибольшая частота назначений препаратов off-label наблюдается в неонатальных отделениях больниц [12]. Предполагается, что практика применения лекарственных средств unlicensed и off-label в педиатрии увеличивает риск нежелательных эффектов препаратов [13]. Широко распространенная в мире практика применения лекарственных средств off-label несет риск и для пациента, и для врача. Прибегать к off-label назначениям допустимо только в том случае, если существуют веские основания для ожидания эффективности и приемлемой безопасности препарата или при отсутствии разрешенной альтернативы, но только если врачом движет стремление помочь пациенту (а не желание изучить возможности препарата в необычных условиях) [14].

К препаратам, применяемым у детей, предъявляют особые требования

Продолжение на стр. 38.